

MFN2 유전자 돌연변이가 발견된 축삭형 Charcot-Marie-Tooth 환자들의 하지 MRI 특성

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 건국대학교 의과대학 신경과학교실^a, 경희대학교 동서신의학병원 신경과^b, 한양대학교 의과대학 진단방사선과학교실^c, 공주대학교 생명과학과^d, 이화여자대학교 의과대학 신경과학교실^e

서범천^a 심동석^a 오지영^a 김상범^b 김성준^c 정기화^d 황정희^d 박기덕^e 김승민^e 선우일남^e 최병옥^e

Lower Leg MRI Features in Axonal Charcot-Marie-Tooth Patients with MFN2 Mutations

Bum Chun Suh, M.D., Dong-Suk Shim, M.D., Jeeyoung Oh, M.D.^a, Sang-Beom Kim, M.D.^b, Sungjun Kim M.D.^c, Ki Wha Chung, Ph.D.^d, Jung Hee Hwang, Kee-Duk Park, M.D.^e, Seung Min Kim, M.D., Il Nam Sunwoo, M.D., Byung-Ok Choi, M.D.^e

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul;

Department of Neurology, Konkuk University College of Medicine^a, Seoul;

Department of Neurology, Kyung Hee University East-West Neo Medical Center^b, Seoul;

Department of Diagnostic Radiology, Hanyang University, College of Medicine^c, Kuri;

Department of Biological Science, Kongju National University^d, Gongju;

Department of Neurology, Ewha Womans University College of Medicine^e, Seoul, Korea

Background: Mutations in mitofusin2 (MFN2) are a major underlying cause of axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathy (CMT). It has been reported that patients with an early age of onset (<10 years, EO) show more severe clinical phenotypes than those of patients with a later age at onset (≥10 years, LO) in CMT2A with MFN2 mutations. There are few studies about CMT patients with MRI studies and we performed leg MRIs for better understanding of CMT2A.

Methods: We identified 19 patients (EO=10; LO=9) with MFN2 mutations. We used functional disability scales and CMT neuropathy scales for the grading of disability. Nerve conduction studies and MRIs of the lower leg were performed in all patients.

Results: We confirmed that EO had more severe leg muscle involvement than LO by leg MRI. In 7 out of 9 in LO, there were some degree of asymmetric leg muscle weakness and MRI findings explained the nature of asymmetry, that is, asymmetric cross-sectional areas or fatty infiltration. MRI of EO showed marked fatty infiltration on all three compartments whereas that of LO showed rather selective involvement of the posterior compartment. These results were well correlated with clinical findings that in LO, five patients could not do toe walking whereas only one could not do heel walking.

Conclusions: MRI of the leg may be a useful tool for evaluating axonal CMT neuropathy, and asymmetric leg muscle weakness may be the characteristics of an axonal CMT. In addition, more prominent involvement of the posterior leg in LO is a very interesting phenomenon, which is in contrast to the length-dependent involvement in congenital demyelinating neuropathy.

J Korean Neurol Assoc 25(1):23-32, 2007

Received September 5, 2006 Accepted October 30, 2006

* Byung-Ok Choi, M.D.

Department of Neurology, Ewha Womans University College of Medicine 70 Jongno 6-ga, Jongno-gu, Seoul, 110-783, Korea
Tel: +82-2-760-5257 Fax: +82-2-760-5008

E-mail: bochoi@ewha.ac.kr

* 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A05-0503-A20718-05N1-00010A).

Key Words: Charcot-Marie-Tooth disease, Mitofusin 2, MRI, Gene, Mutation

서론

유전자의 돌연변이에 의해 운동신경 및 감각신경에 손상이

발생한 Charcot-Marie-Tooth질환(이하 CMT로 약함)은 크게 수초의 손상에 의한 탈수초성 신경병증과 축삭의 손상에 의한 축삭형 신경병증으로 나눌 수 있다.^{1,2} 탈수초성 신경병증인 CMT1 형은 이미 많은 연구들에 의해 유전자 변이 및 발병기전에 대해 비교적 잘 알려져 있었으나, 축삭형 신경병증인 CMT2 형은 최근에 와서야 비로소 분자 유전학적 원인들이 하나씩 규명되고 있다.³

Mitofusin 2 (*MFN2*) 유전자는 CMT2 형의 원인 유전자 중 가장 높은 빈도를 차지하는 것으로 알려져 있다. *MFN2*는 미토콘드리아의 외막에 위치하며 미토콘드리아의 융합(fusion) 및 분열(fission)을 조절하는 기능을 담당한다. *MFN2* 유전자의 돌연변이로 인해 미토콘드리아가 축삭을 따라 근위부에서 원위부로 먼 거리를 이동하는 기능이 저하되면 축삭형 신경병증을 가진 CMT2 형 질환을 유발하게 된다.⁴⁻⁶ 이와 함께 *MFN2* 돌연변이가 있는 축삭형 CMT 환자들에서는 발병 연령에 따라 임상 증상이 차이가 난다는 보고가 있었다.

MRI는 골격근의 병리학적 상태를 규명하는 데 유용한 것으로 알려져 있으며 근골격계 질환에서 MRI소견에 대한 다양한 보고들이 있었다.⁷⁻⁹ 정상 골격근은 T1-강조 영상에서 중간 정도의 신호 강도를 보이지만, 병적인 상태에서는 지방침윤에 의해 높은 신호강도를 보이기 때문에 쉽게 구분된다.⁸ 따라서 MRI는 근육병 뿐만 아니라 신경병에서도 손상된 근육을 규명하는 데 유용하게 사용될 수 있다. 그러나 MRI를 근육병이 아닌 신경병에 속하는 CMT 환자들을 대상으로 연구한 경우는 극히 드물었다.^{10,11} 뿐만 아니라 축삭형 신경병증에서 임상 소견과 하지 MRI의 연관성을 분석한 연구는 없었다.

Price 등은 CMT로 진단된 환자들을 대상으로 하지 CT를 촬영한 결과 근육의 손상에서 P 타입과 T 타입의 두 가지 서로 다른 유형이 있음을 발견하였다.¹² P 타입은 비골 신경에 의한 근육이 먼저 손상된 경우이고 T 타입은 경골 신경의 지배를 받는 근육의 손상이 먼저 진행된 경우를 말한다.¹² P 타입은 선천성 신경병증에서 관찰되는 '길이-의존적' 신경 손상의 특징¹³을 따르지만 T 타입은 이 특징에 어긋난다는 점에서 매우 흥미로운 형태로 생각되었다. CMT1A 환자만을 대상으로 한 연구에서는 P 타입 양상의 손상만이 관찰되었으며,¹⁰ T 타입이 어느 형태의 CMT에서 관찰되는지는 보고된 적이 없었다. 그러나, CMT에서 T 타입이 존재함은 다른 보고에서도 확인되었으며,¹¹ CMT2 형은 흔히 종아리 후면구획과 전면구획에서 동시에 손상이 시작된다는 주장도 있으므로,¹ T 타입은 CMT2 형에서 관찰될 가능성이 있다.

저자들은 하지 MRI검사가 CMT 질환에서 현재 질병상태 및 요족 등 임상증상의 발병 기전을 규명하는데 유익할 것으로

생각하였고, 이와 함께 질병의 진행 순서를 파악할 수 있다면 치료 및 예방에도 어느 정도 도움을 줄 수 있을 것으로 생각하였다. 그래서 *MFN2* 유전자의 돌연변이가 확인된 축삭형 CMT 신경병증 환자 19명을 대상으로 MRI검사를 촬영하여, 임상소견과 하지 MRI의 연관성을 알아보았다.

대상과 방법

1. 대상

추적 관찰을 하고 있는 CMT 환자 중 *MFN2* 돌연변이가 확인된 19명(남자 7명, 여자 12명)을 대상으로 하였다.^{14,15} 환자들은 서로 혈연 관계가 없는 11 가계에서 선별되었고 임상 및 전기생리학적 소견에 대해서는 이전에 보고된 적이 있었다.^{14,15} 족부에 정형외과수술을 받은 1명의 환자는 증상 해석에 대한 간섭을 피하기 위해 제외하였다. 연구 내용에 관하여 모든 환자와 미성년 환자들의 부모에게서 동의를 받았고, 동의서 및 동의절차는 이화의료원 의료윤리위원회의 기준에 준하여 시행되었다.

2. 임상 평가 및 전기생리학적 검사

임상 양상을 비교하기 위해서 발병 연령, 질병 기간, 발 모양의 변형, 질병의 장애정도 및 각 구간별 발목 및 발 근육의 근력 등을 조사하였고, 검사 내용은 비디오 촬영 후 저장하였다. 발병 연령은 운동이나 감각의 저하, 혹은 발 모양 변형 등과 같은 CMT 질환의 증상이 처음으로 나타났던 시기로 하였으며, 질병 기간은 환자가 병원을 방문한 시점과 발병 연령 사이의 기간으로 하였다. 발병 연령이 10세 이전인 경우는 조기발병군으로 하였고 10세 이후인 경우는 후기발병군으로 분류하였다.

뒷굽보행이나 발가락보행의 장애, 발 기형에 관하여 검사하였다. 발목 및 발가락 근육의 근력은 표준 Medical Research Council (MRC) 등급을 기준으로 하였다. 양 하지의 근력 비교 시 2가지 이상의 근육에서 MRC 등급의 차이가 관찰되면 '하지 근력에 비대칭성이 있다'고 정의하였다. CMT 질환의 심한 정도를 측정하기 위하여 9단계로 된 기능장애척도(functional disability scale; FDS)¹⁶와 CMT 신경병 점수(CMT neuropathy score; CMTNS)¹⁷를 사용하였다.

운동신경전도검사는 정중, 척골, 비골, 경골신경에서 측정하였고 피부표면 자극과 기록 법을 사용하였다. 복합근육활동전위(compound muscle action potential; CMAP)의 진폭은 양의 최대 값에서 음의 최대 값까지로 하였다.

3. 영상 검사

MFN2 돌연변이가 있는 대상 환자 모두에게 경골의 단순 방사선 촬영과 하지 MRI 검사를 시행하였다.

조기발병군 환자들의 60%는 휠체어에 의존하는 생활을 하였고 심한 척추 만곡 상태 때문에 일어난 상태의 키를 정확하게 측정하는 것이 불가능하였으므로, 경골의 단순 방사선 촬영을 하고 이 길이를 측정하여 일어난 상태의 키를 대신하였다.

MRI 검사는 1.5-T system (Siemens vision; Siemens, Erlangen, Germany)을 통하여 시행하였다. 모든 환자들에 대해 phase-array multicoil을 사용하여, 양측 하지를 코일의 중심에 위치시켜 동시에 촬영하였으며, 환자는 반듯이 누운 자세에서 촬영하였다. 영상은 축상면(axial plane, field of view 24-32 cm, slice thickness 10 mm, slice gap 0.5-1.0 mm)과 관상면(coronal plane, field of view 38-40 cm, slice thickness 4-5 mm, slice gap 0.5-1.0 mm) 영상을 얻었다. 축상면과 관상면 모두 고속스핀에코 T1-강조(TR/TE 400-540/9-11, 512 matrix), 고속스핀에코 지방억제-T2-강조(TR/TE 3000-3500/50-70, 512 matrix) 펄스열을 이용한 영상을 얻었다. 또한, 상자성 조영약물(GdDPTA, Magnevist, Schering, Germany 0.2 ml/kg)을 정맥(intravenous) 주입한 전후에 축상면(axial plane)에서 T1-강조 스핀에코-화학적변위 지방 억제 펄스열(TR/TR 500/9, 512 matrix)을 이용하여 조영증강 영상을 얻었다.

4. 하지근육의 단면적 분석

경골 단순촬영에서 경골의 근위 관절면 내측 편평부에서 원위 관절면 편평부까지의 길이를 측정하였다. 경골의 길이가 발목(족관절)으로부터 상방 1/4, 2/4, 3/4에 해당되는 부분의 MRI단면에서 피하 지방을 제외한 부위(종아리근막의 내측부위)의 단면적을 측정하였다. 양 하지의 각 단면에서 면적이 10% 이상의 차이를 보일 때 단면적이 '비대칭성을 보인다'고 정의하였다.

5. 지방침윤 및 부종-조영증강 분석

하지 MRI에서 앞정강근(tibialis anterior, TA)과 긴발가락뻘근(extensor digitorum longus, EDL), 긴엄지뻘근(extensor hallucis longus, EHL)이 속한 전면구획, 긴종아리근(peroneus longus, PL) 및 짧은종아리근(peroneus brevis, PB)이 속한 측면구획, 가자미근(soleus)과 장딴지근(gastro

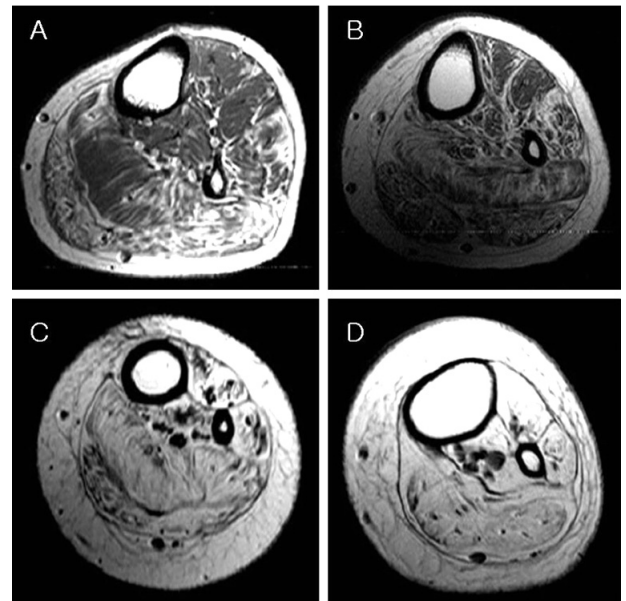


Figure 1. Grade of fatty infiltration on lower leg muscles (anterior compartment). A is grade 1 (some fatty streak, case number 16), B is grade 2 (fat < muscle, case number 11), C is grade 3 (fat = muscle, case number 5), and D is grade 4 (fat > muscle, case number 4).¹⁸ (T1 weighted axial images of left lower legs, cross section of upper calf)

cnemius, GM)이 속한 얇은 후면구획 및 뒤정강근(tibialis posterior, TP), 긴발가락굽힘근(flexor digitorum longus, FDL)과 긴엄지굽힘근(flexor hallucis longus, FHL)이 속한 깊은 후면구획의 네 구획으로 나누어 비교해 보았다. MRI에서 보이는 지방침윤의 정도를 지방침윤이 전혀 없는 경우(0; no fat), 약간의 지방침윤 흔적이 있는 경우(1; some fatty streak), 근육이 지방보다 많은 경우(2; fat < muscle), 근육과 지방이 비슷하게 있는 경우(3; fat = muscle), 그리고 지방이 근육보다 많은 경우(4; fat > muscle)로 0~4까지 다섯 등급으로 나누어 비교하였다(Fig. 1).¹⁸ 또한, MRI에서 보이는 부종과 조영증강의 정도도 네 구획으로 나누어 이환된 근육의 부종과 조영증강의 유무를 기록하였다.

6. 통계 분석

MRI 소견은 조기발병군과 후기발병군으로 나누어 상호간의 차이를 비교하고 임상소견의 상관관계를 분석하였다. 평균 및 표준편차는 독립표본 t 검정을 이용하여 비교하였고 FDS, CMTNS와 하퇴 MRI 단면적, 지방침윤의 상관관계를 비교하기 위하여 Pearson correlation을 사용하였다. 양 하지의 좌우 비교에서 단면적이 작은 부위나 지방침윤이 심한 부위가 환자

Table 1. Baseline characteristics of 19 axonal CMT patients with *MFN2* mutations

Case No.	Sex	Age at exam (years)	Age at onset (years)	Nucleotide change	Amino acid change	FDS	CMT NS	Feet deform.				Motor leg evaluation						
								High-arched	Flat feet	Heel walk	Toe walk	MRC						
												TA	EHL	EDL	Peronei	PF	LTF	TP
Early age onset (< 10 years)																		
1	M	13	1	c.275T>C	p.L92P	6	31	-	+	-	-	0 / 0 ^a	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
2	F	37	8	c.280C>T	p.R94W	7	33	-	+	-	-	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
3	M	6	4	c.280C>T	p.R94W	6	22	-	+	-	+	1 / 1	0 / 0	1 / 1	2 / 2	4 / 4	4 / 4	2 / 2
4	F	35	8	c.1090C>T	p.R364W	7	36	-	+	-	-	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
5	F	12	1	c.1090C>T	p.R364W	7	36	-	+	-	-	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
6	F	33	5	c.1090C>T	p.R364W	7	36	-	+	-	-	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
7	M	14	2	c.1090C>T	p.R364W	7	34	-	+	-	-	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
8	F	6	3	c.1090C>T	p.R364W	6	31	-	+	-	-	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1
9	F	22	4	c.1090C>T	p.R364W	7	36	-	+	-	-	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
10	M	3	1	c.1090C>T	p.R364W	6	28	-	+	-	-	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 1
Late age onset (≥ 10 years)																		
11	F	12	11	c.314C>T	p.T105M	2	6	+	-	+	+	4 / 4	4 / 3	4 / 4	4+ / 4	4 / 4	4 / 4	4+ / 4
12	M	26	16	c.380G>A	p.G127D	2	4	+	-	+	+	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4+ / 4	5 / 5	5 / 5	5 / 5
13	F	64	50	c.494A>G	p.H165R	1	4	+	-	+	+	4 / 4	1 / 1	4- / 4-	4 / 4-	4 / 4	4 / 4	4 / 4
14	F	45	23	c.839G>A	p.R280H	1	6	+	-	-	-	4- / 4+	0 / 2	0 / 2	2 / 4+	3 / 3	3 / 4-	2 / 4
15	F	40	34	c.839G>A	p.R280H	1	7	+	-	+	-	4 / 4+	4- / 4	4- / 4	4+ / 4+	3 / 3	3 / 4-	4 / 4
16	M	37	27	c.839G>A	p.R280H	0	2	+	-	+	-	4 / 4+	4 / 4+	4- / 4	4+ / 4+	4- / 4-	4- / 4-	4 / 4+
17	F	52	25	c.839G>A	p.R280H	1	8	+	-	+	-	4+ / 4+	4- / 4	4 / 4	4+ / 5	3 / 3	4- / 4-	4 / 4
18	M	38	20	c.839G>A	p.R280H	2	9	+	-	±	-	4 / 2	4 / 1	4 / 1	4+ / 4	3 / 3	4 / 4-	4 / 4-
19	F	49	42	c.1085C>T	p.T362M	1	7	+	-	+	+	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5

FDS; functional disability scale, CMTNS; CMT neuropathy scale, TA; tibialis anterior muscle, EHL; extensor hallucis longus muscle, EDL; extensor digitorum longus muscle, Peronei; peroneus longus and brevis muscles, PF; plantar flexors (gastrocnemius and soleus muscles), LTF; long toe flexors (flexor hallucis longus and flexor digitorum longus muscles), TP; tibialis posterior muscle, 0 / 0^a; left sided number from slash indicates MRC grade of right leg and right sided number indicates that of left one

의 위약이 심한 부위와 상관성이 있는지 알아보기 위하여 Spearman correlation을 사용하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미 있는 결과로 판단하였다. 통계분석은 SPSS for Windows, Ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago)를 이용하여 시행하였다.

결 과

1. 임상 특징

임상적 특징을 Table 1에 나타냈다. 대상은 *MFN2* 유전자 변이가 확인된 CMT 환자 19명(남성 7명, 여성 12명)으로 연령은 3~64세(중앙값 33세)였다. 이중 발병연령이 10세 이하인 조기발병군(3.7±2.7세)은 10명(남자 4명, 여자 6명)이었고, 10세 이후인 후기발병군(27.6±12.5세)은 9명(남자 3명, 여자 6명)이었다. MRI 검사를 시행한 시점과 발병연령 사이의 질병기간은 조기발병군에서 14.4±10.7년, 후기발병군에서 12.8±8.3년으로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다.

FDS는 조기발병군에서 6.7±0.5, 후기발병군에서 1.2±0.7로 두 군 간에 유의한 차이가 있었다($p<0.001$). 조기발병군은 모두 중증의 CMTNS(평균 32.3±4.5)를 보였고, 후기발병군과(5.9±2.2) 유의한 차이가 있었다($p<0.001$). 발모양의 기형은 조기발병군에서는 편평 발(flat feet)의 양상을 보였고, 후기발병군에서는 높은 발바닥활형 발(high-arched feet)의 양상을 보였다(Table 1). 조기발병군에서는 뒷굽보행이 모두 불가능하였고, 한 사람에서만 발가락 보행이 가능하였다. 후기발병군에서는 뒷굽보행과 발가락보행이 모두 가능한 사람이 4명 있었고(44.4%), 모두 불가능한 사람이 1사람 있었으며(11.1%), 나머지 4사람은 뒷굽보행이 가능하였고, 발가락보행이 되지 않았다.

하지 근력측정 결과 후기발병군의 9명 중 7명(77.8%; 전체 19명중 36.8%)에서 좌우측의 비대칭이 관찰되었다(Table 1). 이들 중 양 하지의 차이를 본인만 느낄 수 있는 가벼운 경우가 5명(55.6%)이었고, 주변 사람들이 쉽게 알아볼 수 있는 비교적 심한 경우도 2명(22.2%) 있었다. 그러나 조기발병군에서는 증상이 심하여, 보행자체가 불가능하였던 경우가 7명이었고, 측정이 가능하였던 나머지 3명에서는 좌우측의 비대칭이 관찰되지 않았다.

Table 2. Length of tibia and cross sectional areas of lower legs in 19 axonal CMT patients with *MFN2* mutations

Case No.	Sex	Age at exam (years)	Length of tibia (mm)			Normal length of tibia (mm) ¹⁹	Cross sectional area (mm ²)								
			Right	Left	Diff.		Upper cross			Middle cross			Lower cross		
							Right	Left	% Diff.	Right	Left	% Diff.	Right	Left	% Diff.
Early age onset (<10 years)															
1	M	13	329	331	2	301.6-366.4 ^a	2965	2887	2.7	1925	1891	1.8	1288	1292	0.3
2	F	37	288	289	1	301.7-369.1 ^b	2200	2115	4.0	1314	1472	12.0	1109	1142	3.0
3	M	6	261	263	2	202.7-264.3 ^a	2915	2968	1.8	1645	1674	1.8	961	946	1.6
4	F	35	288	289	1	301.7-369.1 ^b	2565	2430	5.6	1823	1638	11.3	1349	1329	1.5
5	F	12	301	302	1	284.7-352.3 ^c	2215	2067	7.2	1391	1286	8.2	1095	1086	0.8
6	F	33	283	282	1	301.7-369.1 ^b	2288	2283	0.2	1872	1858	0.8	1339	1327	0.9
7	M	14	308	312	4	305.6-372.2 ^a	2741	3057	11.5	1953	2081	6.6	1438	1424	1.0
8	F	6	213	211	2	194.9-255.7 ^c	1305	1309	0.3	957	910	5.2	732	738	0.8
9	F	22	296	297	1	301.7-369.1 ^b	1414	1372	3.1	927	942	1.6	781	819	4.9
10	M	3	181	186	5	162.2-196.8 ^a	1183	1236	4.5	799	867	8.5	637	631	1.0
Late age onset (≥ 10 years)															
11	F	12	346	342	4	284.7-352.3 ^c	4505	4442	1.4	2938	3147	7.1	1681	1793	6.7
12	M	26	348	348	0	319.9-386.9 ^d	8583	7859	9.2	4826	4164	16.0	2325	2047	13.6
13	F	64	327	327	0	301.7-369.1 ^b	4595	4603	0.2	3545	3423	3.6	2060	1935	6.5
14	F	45	367	371	4	301.7-369.1 ^b	4420	5222	18.1	3975	4351	9.5	2461	2768	12.5
15	F	40	345	347	2	301.7-369.1 ^b	6361	6718	5.6	4378	4499	2.8	2315	2417	4.4
16	M	37	383	381	2	319.9-386.9 ^d	5341	6797	27.3	3955	4882	23.4	2303	2475	7.5
17	F	52	348	351	3	301.7-369.1 ^b	5256	5021	4.7	3751	3746	0.1	2228	2044	9.0
18	M	38	405	407	2	319.9-386.9 ^d	5584	5621	0.7	4098	4216	2.9	2508	2453	2.2
19	F	49	361	358	3	301.7-369.1 ^b	6301	6191	1.8	5155	4974	3.6	2832	2868	1.3

a; mean±2 standard deviation of length of tibia with age matched male, b; mean±2 standard deviation of length of tibia with 15-year old female, c; mean±2 standard deviation of length of tibia with age matched female, d; mean±2 standard deviation of length of tibia with 16-year old male

Table 3. Fatty infiltration of lower leg muscles in MRI of 19 axonal CMT patients with *MFN2* mutations

Case No.	Anterior compartment			Lateral compartment		Superficial posterior C.		Deep posterior C.		
	TA	EHL	EDL	PL	PB	SOL	GM	FHL	TP	FDL
Early age onset (< 10 years)										
1	3 / 3a	3 / 3	3 / 3	3 / 3	4 / 4	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3
2	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4
3	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1
4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4
5	3 / 3	4 / 4	3 / 3	3 / 3	4 / 4	4 / 4	4 / 4	3 / 3	3 / 3	3 / 3
6	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4
7	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4	4 / 4
8	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1
9	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3	4 / 4	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3
10	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1
Late age onset (≥ 10 years)										
11	2 / 2	2 / 2	1 / 1	3 / 3	3 / 3	4 / 4	3 / 3	1 / 2	1 / 2	1 / 2
12	2 / 1	1 / 1	1 / 1	2 / 2	2 / 2	1 / 1	1 / 1	0 / 1	0 / 0	0 / 0
13	2 / 3	3 / 3	2 / 2	3 / 3	3 / 3	4 / 4	4 / 4	3 / 3	3 / 3	3 / 3
14	3 / 2	3 / 2	3 / 2	3 / 2	3 / 3	4 / 4	4 / 4	4 / 4	1 / 1	2 / 2
15	2 / 1	2 / 1	2 / 1	3 / 3	3 / 3	4 / 4	4 / 4	1 / 1	1 / 1	1 / 1
16	2 / 1	2 / 1	2 / 1	2 / 2	2 / 2	4 / 4	3 / 3	1 / 1	1 / 1	1 / 1
17	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 0	1 / 1	4 / 4	3 / 4	0 / 0	0 / 0	0 / 0
18	1 / 2	1 / 2	1 / 2	3 / 2	3 / 2	4 / 4	3 / 3	1 / 2	1 / 1	1 / 2
19	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0

TA; tibialis anterior muscle, EHL; extensor hallucis longus muscle, EDL; extensor digitorum longus muscle, PL; peroneus longus muscle, PB; peroneus brevis muscle, SOL; soleus muscle, GM; gastrocnemius muscle, 3/3^a; left sided number from slash indicates degree of fatty infiltration of right leg and right sided number indicates that of left one, Degree of fatty infiltration; '0' = no fatty infiltration, '1' = some fatty streak, '2 = fat < muscle', '3 = fat = muscle', '4 = fat > muscle'¹⁸

2. 전기생리학적 특성

전기생리학적 검사에서도 조기발병군이 후기발병군에 비하여 매우 심한 이상 소견을 보였다(Fig. 2). 조기발병군의 경우 CMAP의 감소가 매우 심하였으며 7명의 환자에서는 하지에서 뿐만 아니라 상지에서도 CMAP를 관찰할 수 없었다. 하지만 후기발병군에서는 모든 환자에서 상지 및 하지 근육의 CMAP를 관찰할 수 있었고 7명의 환자에서는 정중신경과 척골신경의 CMAP가 10 mV 이상이였다. CMAP를 관찰할 수 있었던 모든 환자(12명)에서 적어도 한 가지의 신경에서 운동신경속도가 38 m/sec 이상임을 관찰하였다.

3. 경골 길이 및 MRI상 하지근육 단면적의 비교

경골 길이의 분석에 있어서는 조기발병군에서 우측 경골의 길이는 274.8 ± 45.2 mm(좌측 276.2 ± 45.1 mm)였고, 후기발병군은 우측 358.9 ± 23.4 mm(좌측 359.1 ± 23.9 mm)로 두 군간에 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$)(Table 2). 이와 함께, 한국인 경골의 평균치(95% 신뢰구간)¹⁹와 비교해 보았을 때, 조기

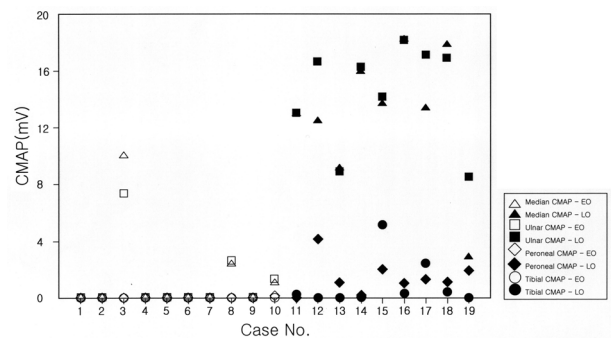


Figure 2. Compound muscle action potentials (CMAPs) of CMT2 patients with *MFN2* mutations. CMAPs showed marked contrast between early age onset and late age onset (EO, early age onset; LO, late age onset).

발병군에 속하는 2, 4, 6, 9번 환자는 경골의 길이가 2표준 편차 이하로 작았다.

하지근육 단면적은 발목 상방 3/4, 2/4, 1/4 에서 모두 조기발병군보다 후기발병군이 유의하게 넓었다($p < 0.01$)(Table 2). 그러나 양 군의 연령과 성별, 경골 길이의 차이로 인한 영향을 배제할 수 없었다. 각 군 3명의 환자(2, 4, 7, 12, 14, 16)에서

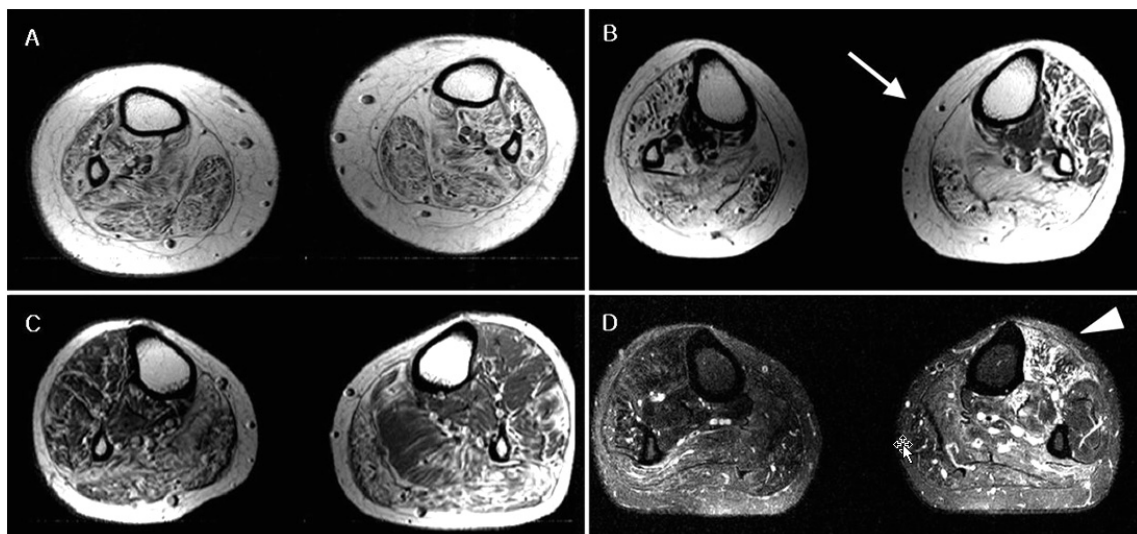


Figure 3. Lower leg MRIs of CMT2 patients with *MFN2* mutations. T1 axial images of case number 1 (A1, early age onset, 12 years of disease duration) shows marked fatty infiltration of anterior, lateral and posterior compartments. T1 axial images of case number 14 (B1, late age onset, 22 years of disease duration) shows marked fatty infiltration of posterior compartment (arrow) and shows less severe fatty infiltration of anterior and lateral compartments (upper calf). Lower leg MRIs also explains the asymmetric motor involvement of lower legs. In case number 16 (C, T-weighted axial image), more severe lower leg muscle weakness of right leg can be explained by more prominent atrophy of right leg and MRI of this patient showed smaller cross-sectional areas of right leg than left one. In case number 18 (D, fat suppressed T2 weighted axial image), more severe weakness of left leg can be explained by more severe fatty infiltration, edematous change and enhancement of anterior compartment on left side (arrowhead).

양 하지 단면적이 10% 이상 차이가 나는 구간을 발견하였다.

4. 지방 침윤, 부종 및 조영증강의 분석

조기발병군과 후기발병군 간에 지방침윤의 양상이 서로 달랐다(Table 3). 조기발병군의 경우 10명 모두 심한 임상증상과 함께 하지의 모든 구획에서 동일한 정도의 지방 침윤을 보였다

(Fig. 3-A). 후기발병군에서는 MRI에서 특이 소견이 발견되지 않았던 19번 환자와 측면 구획이 가장 뚜렷이 침범된 12번 환자를 제외한 7명의 환자들에서 하지의 얇은 후면구획에서 다른 구획보다 더 심한 정도의 지방침윤 소견을 보이는 등 조기발병군과 차이를 보였다(Fig. 3-B). 후기발병군의 지방침윤 정도는 전면구획에서 1.4 ± 0.9 , 측면구획 2.1 ± 1.1 , 얇은 후면구획 3.0 ± 1.6 , 깊은 후면구획은 1.1 ± 1.0 였다. 하지의 좌우 비교에서

Table 4. Edema and gadolinium enhancement of lower leg muscles in MRI of 19 axonal CMT patients with *MFN2* mutations

Case No.		Anterior compartment			Lateral compartment		Superficial posterior C.		Deep posterior C.		
		TA	EHL	EDL	PL	PB	SOL	GM	FHL	TP	FDL
Early age onset (<10 years)											
1	Edema	A / A ^a	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
	Enhancement	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
2	Edema	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
	Enhancement	A / A	A / A	A / A	+ / +	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
3	Edema	+ / +	+ / +	A / A	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +
	Enhancement	+ / +	+ / +	A / A	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +
4	Edema	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
	Enhancement	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
5	Edema	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
	Enhancement	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
6	Edema	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
	Enhancement	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
7	Edema	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
	Enhancement	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
8	Edema	+ / +	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
	Enhancement	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
9	Edema	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
	Enhancement	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
10	Edema	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
	Enhancement	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
Late age onset (≥ 10 years)											
11	Edema	+ / +	A / A	A / +	A / A	A / A	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +
	Enhancement	+ / +	A / A	A / A	A / A	A / A	+ / +	A / A	+ / +	+ / +	+ / +
12	Edema	+ / +	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	+ / +	A / A	A / A	A / A
	Enhancement	+ / +	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	+ / +	A / A	A / A	A / A
13	Edema	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	+ / +	A / A	A / A	+ / +	A / A
	Enhancement	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A
14	Edema	+ / +	A / A	A / A	A / A	A / A	+ / +	A / A	A / A	A / A	A / A
	Enhancement	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	+ / +	A / A	A / A	A / A	A / A
15	Edema	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	+ / +	+ / +	A / A	A / A	A / A
	Enhancement	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	+ / +	+ / +	A / A	A / A	A / A
16	Edema	+ / +	A / A	A / A	A / A	A / A	+ / +	+ / +	A / A	A / A	A / A
	Enhancement	+ / +	A / A	A / A	A / A	A / A	+ / +	+ / +	A / A	A / A	A / A
17	Edema	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	+ / +	A / A	A / A	A / A	A / A
	Enhancement	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	+ / +	A / A	A / A	A / A	A / A
18	Edema	+ / +	+ / +	+ / +	A / A	A / A	+ / +	A / A	A / +	A / +	A / +
	Enhancement	+ / +	+ / +	+ / +	A / A	A / A	A / +	A / A	A / A	A / +	A / A
19	Edema	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / +	A / A	A / A	A / A	A / A
	Enhancement	A / A	A / A	A / A	A / A	A / A	A / +	A / A	A / A	A / A	A / A

TA; tibialis anterior muscle, EHL; extensor hallucis longus muscle, EDL; extensor digitorum longus muscle, PL; peroneus longus muscle, PB; peroneus brevis muscle, SOL; soleus muscle, GM; gastrocnemius muscle, A; absent, +; presence of abnormality, A/A^a left sided symbol from slash indicates right leg and right sided symbol indicates left one

위약이 심했던 부분과 단면적이 작은 부분이나 지방침윤이 심했던 부분이 반드시 일치하지는 않았다(Fig. 3-C,D). 단면적의 좌우 차이가 있었던 경우에 MRC 등급의 차이가 없었던 경우도 있었으며(12번 환자), 위약 부위와 단면적이 작은 부위의 상관관계는 불확실하였다($\rho = 0.316$, $p = 0.188$). 그러나, 지방침윤의 경우 각 구획별 지방침윤이 심했던 부위가 좌우가 상이하였던 세 경우를 제외하면(12, 17, 18번 환자) 위약이 심한 부위와 지방침윤이 심한 부위가 모두 일치하였고 다소 높은 상관관계를 보였다($\rho = 0.618$, $p < 0.01$).

조영증강은 부종이 있는 경우에만 관찰되었는데 조기발병군은 2예에서만 관찰되었지만 후기발병군은 8예에서 관찰되었다. 그리고 지방침윤이 뚜렷하지 않았던 19번 환자의 경우도 가자미근에서만 부종과 조영증강이 관찰되었다(Table 4). 그러므로, 후기발병군의 88.9%(전체 9명중 8명)에서 후면구획을 더 심하게 침범한다는 사실을 발견하였다.

5. FDS, CMTNS와 MRI 소견의 비교

축삭형 CMT환자의 장애정도를 지방침윤의 정도 및 단면적과 비교해 보았다. 각 환자의 지방침윤정도 평균값이 높을수록 FDS, CMTNS 점수도 높은 경향을 보였다(FDS; $r = 0.465$, $p < 0.05$, CMTNS; $r = 0.507$, $p < 0.05$). 그리고 하지 MRI의 각 횡단면 단면적은 FDS, CMTNS와 매우 강한 음의 상관관계를 보임을 알 수 있었다(FDS; $r = -0.833 \sim -0.932$, $p < 0.001$, CMTNS; $r = -0.831 \sim -0.905$, $p < 0.001$)(Fig. 4).

6. 후기발병군에서 하지근육의 침범 경증과 침범 순서

후기발병군에서 또 한 가지 흥미로운 점은 각 구획별로 지방침윤의 심한 정도의 순서가 비슷하다는 것이었다. 한 가계에 속하는 14~18번 환자들은 후면구획의 침범이 가장 심했고 측면과 전면구획의 침범 정도가 비슷했던 14번 환자를 제외하면 나머지 모두에서 지방침윤의 심한 순서가 앞면 > 측면 > 전면구획이었다. 후기발병군의 나머지 4명 중 11, 13번의 경우도 앞면 > 측면 > 전면구획의 순서였으며 이러한 양상에 부합되지 않는 경우는 12번 환자 1예만 있었다. 19번 환자의 경우 지방 침윤은 없지만 후면구획에서만 부종과 조영 증강이 관찰되었다는 사실은 이 부위부터 침범이 시작되고 있음을 보여준 것이다.

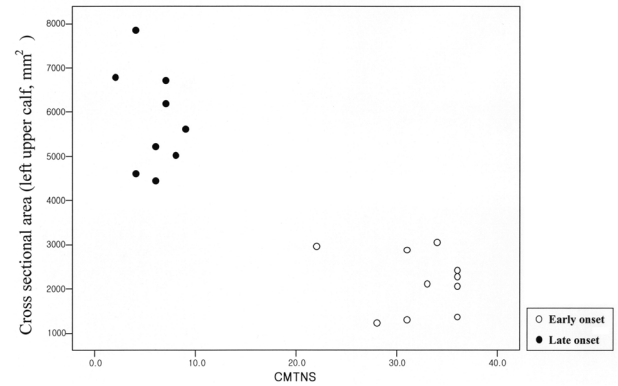


Figure 4. Relationship between CMTNS and cross-sectional areas. Note the definite negative correlation of CMTNS and cross-sectional areas ($r = -0.892$, $p < 0.001$).

MFN2 유전자 돌연변이가 확인된 축삭형 CMT 환자 19명의 하지 MRI 결과를 임상 소견과 비교하였을 때, 흥미로운 사실을 발견할 수 있었다. 선천성 신경병증인 CMT질환에서 -특히 탈수초성 신경병증에서- 하지 근육의 손상은 일반적으로 길이-의존적 손상으로 신경의 길이가 긴 전면구획이 후면구획보다 먼저, 그리고 심하게 손상되므로, 앞발 보행에 비해 뒤꿈치 보행 장애가 더 심하다고 알려져 있었다.¹³ 하지만 본 연구의 대상이 되었던 축삭형 CMT 환자들은 이런 길이-의존적 원칙에 어긋나는 현상, 즉 전면구획보다 후면구획의 손상이 더 심한 MRI 소견을 관찰할 수 있었다. 이는 CMT2A 환자들에서 뒤꿈치 보행보다 앞발 보행에 장애가 더 심하게 나타난 임상 양상과 일치하는 것이었으며, CMT1 환자들에서 앞발 보행이 뒤꿈치 보행보다 현저한 손상을 보이는 임상 양상과도 비교되는 것이었다.

MRI에서 관찰되는 지방침윤은 조기발병군과 후기발병군에서 뚜렷한 차이를 보였다(Fig. 4). 조기발병군은 임상증상 및 근육의 손상이 매우 심하여 전면, 측면 및 후면구획에서 비슷한 정도로 지방침윤이 관찰되어, 어느 부위에서 지방침윤이 시작되었는지를 감별할 수 없었다. 이에 비하여 후기발병군에서는 상대적으로 근육의 손상이 경미하였고, 주로 후면구획에서 지방침윤이 두드러졌다(Fig. 3-A,B). 즉, CMT2A에서 후기발병군은 Price 등이 발표한 T 타입에 해당하며,¹² 이는 CMT1A 환자들에서 P 타입에 해당하는 것과 비교될 수 있다.¹⁰ 비록 조기발병군의 경우 임상경과가 오래되어 구획별로 주된 침범 부위를 구별하기 어려웠지만, 지방침윤이 비교적 심하지 않았던 3, 8, 10번 환자들에서도 주 침범부위를 확인할 수 없었던 점을 고려할 때 조기발병군은 이러한 두 타입과 달리 모든 구획을 동시에 침범하는 새로운 타입일 가능성도 있을 것으로 생각된다(W 타입, whole type).

고 찰

이와 함께 같은 가계에 속하는 14~18번 환자를 대상으로 보면, 연령이 증가함에 따라 지방 침윤이 얇은 후면, 측면, 전면구획의 순서로 진행되는 경향이 있음을 알 수 있으며, 이러한 경향은 후기발병군의 다른 2명의 환자에서도 관찰할 수 있었다. 그리고 T1 영상에서 지방침윤이 없었던 경우에도 얇은 후면구획에서 부종 및 조영증강 등의 소견을 보여 이곳부터 손상이 시작됨을 시사하였다. 이는 MFN2 유전자 변이가 있는 축삭형 CMT의 경우 하지 근육의 손상이 일정한 순서로 진행될 수 있음을 보여주는 것이지만 본 연구에서는 각 환자들을 대상으로 정기적인 MRI 추적 검사를 시행하지 않았기 때문에 이를 증명할 수는 없었으며 향후 계속 연구할 분야라고 생각된다.

그렇다면 왜 축삭형 CMT환자들에서 전면구획보다 후면구획에서, 그것도 깊은 후면구획이 아닌 얇은 후면구획에서 손상이 먼저 일어나는 것일까? 일반적으로 미토콘드리아의 기능 장애가 발생하면 제2형 근섬유보다 에너지 대사가 활발한 제1형 근섬유에서 손상이 심하다고 알려져 있다. 성인의 골격근 중 가자미근은 대부분이 1형 근섬유로 구성되어 있고, 다른 근육들에는 1형과 2형 근섬유가 혼재되어 있다.²⁰ 근섬유의 분화는 배아기부터 시작되어 성인이 될 때까지 장시간에 걸쳐 일어나며, 가자미근의 경우 태생기에 1형과 2형 근섬유로 분화하였다가²¹ 성인으로 성장해 가면서 2형 근섬유도 1형 근섬유로 변화하는데, 이는 성장에 따라 자세를 유지하고 체중을 지탱하기 위한 생리적 반응이다.²² 이러한 근육 형의 변화는 신경을 매개로 하기 때문에 태생기 혹은 소아기에 신경 손상이 일어나면 1형 근섬유로 분화되지 못한다.²³ 이런 관점에서 보면, 조기발병군은 전면과 후면구획을 이루는 근육의 근섬유 조성이 비슷하지만, 후기발병군에서는 얇은 후면구획에서 1형 근섬유 비율이 더 높다고 볼 수 있다. 1형 근섬유에는 미토콘드리아가 다수 존재하며 MFN2의 기능이 소실되면 근육의 에너지 대사에 영향을 끼치는 것으로 알려져 있다.²⁴ 그러므로 후기발병군에서 1형 근섬유가 대부분인 가자미근에서, 특히 근육세포의 에너지 대사 장애가 현저하게 나타날 수 있다. 따라서, 후기발병군에서 비슷한 정도의 신경 손상에도 얇은 후면구획이 취약해 더 쉽고 빠르게 손상되는 것으로 추정할 수 있다. 동일한 경골신경의 지배를 받는 얇은 후면구획과 깊은 후면구획의 근육 변성이 신경의 손상에 의해서만 결정된다면 이 두 구획의 손상은 비슷한 정도여야 한다. 그러나 후기발병군의 경우 얇은 후면구획은 가장 심한 변성이 있었던 반면, 깊은 후면구획은 가장 적은 변성이 관찰되었고 이전의 연구¹¹에서도 이러한 양상을 관찰할 수 있다. 즉, T 타입은 오류가 있다고 할 수 있으며, 이 두 구획에서는 근육의 변성이 신경 손상 외에 다른 요인이 강하게 작용했음을 시사한다. 그 요인의 하나로 가자미근이 1형 근섬유가 대부분을 차지하기

때문에 느리게 진행되는 신경 손상에 매우 취약하게 반응했기 때문으로 가정해볼 수 있겠지만 이는 앞으로 *in vivo* 혹은 *in vitro* 연구에 의해 입증되어야 할 것이다.

선천성 신경병^{1,10} 혹은 근육병에서는²⁵ 근육의 손상이 대칭적으로 오는 것으로 알려져 있다. 그러나, 본 연구에서는 축삭형 CMT 환자들에서 임상 소견은(MRC 등급상 비대칭성 36.8%) 물론 영상 소견에서도(MRI 소견상 비대칭성 57.9%) 좌우 비대칭성이 있음을 발견하였다. MRI상 좌우 비대칭은 단면적의 차이와 지방침윤, 부종, 조영 증강의 차이로 나눌 수 있는데, 후자가 각 근육의 위약과 더 밀접한 관련이 있을 것으로 생각된다.

탈수초성 CMT에서는 좌우 대칭적인 근위약을 보이는 것으로 알려져 있지만, 축삭형 CMT의 경우에는 약 20%에서 비대칭적 근위약을 보이는 것으로 보고되어 있다.²⁶ 임상적으로 비대칭성을 보인 환자들은 모두 후기발병군이었고, 조기발병군에서는 임상적으로는 비대칭을 관찰할 수 없었다. 이는 조기발병군 환자는 임상 양상이 매우 빠르게 진행하고 양 하지 근력 손상이 매우 심하여 이미 거의 못 움직이는 상태였기 때문에 임상적 근력검사로는 비대칭성을 관찰할 수 없었기 때문이다. 하지만, MRI 영상을 통해 좌우 단면적의 차이가 10% 이상인 경우가 조기발병군의 30%에서 발견되어 좌우 비대칭이 존재함을 확인할 수 있었다. 따라서, 하지근육의 비대칭적인 침범은 MFN2 유전자 변이에 의한 축삭형 CMT 신경병증의 한 특징일 수도 있다고 생각된다. 이 결과는 기존에 보고되었던 것보다 높은 빈도였는데, 비대칭성 빈도에 대한 기존의 보고가 본 연구에서보다 적었던 이유는 MFN2 유전자 변이 유무를 고려하지 않은 다양한 유전자 변이를 포함한 축삭형 신경병증을 보이는 CMT2 형 환자 모두를 대상으로 하였기 때문일 것으로 생각된다. 따라서 향후 CMT2 형을 유발하는 다양한 유전자 변이를 가진 환자들을 대상으로 비대칭성에 대하여 연구할 필요가 있다고 생각된다.

MRI에서 종아리 단면적의 단순 비교에서는 두 군 간에 차이가 있음을 알 수 있었다($p < 0.01$). 그러나, 환자의 나이, 성별, 발육 정도 등 교란변수에 의한 영향을 배제할 수 없었기 때문에 실제로 조기발병군의 하지 근육 위축이 후기발병군보다 더 심한지는 알 수 없었다. 환자의 경골 길이가 한국 정상인보다 짧은 경우가 조기발병군에서만 관찰되고, CMTNS 및 FDS가 단면적과 강한 상관관계(FDS; $r = -0.833 \sim -0.932$, $p < 0.001$, CMTNS; $r = -0.831 \sim -0.905$, $p < 0.001$)가 보이는 점을 고려할 때, 조기발병군이 후기발병군에 비하여 심한 발육장애가 있다고 생각된다.

근육내의 조영증강은 가까운 시기에 신경손상이 일어난 근육세포 주위로 모세혈관이 확장되어 혈액량이 증가하기 때문으로 알려져 있다.²⁷ 따라서, 근육의 퇴행성 변화가 일어나지 않은 단

계에서 조영증강된 근육은 신경 손상이 진행 중에 있는 근육일 가능성이 높다. 조영증강은 조기발병군보다 후기발병군에서 많이 관찰되었다. 조기발병군에서 조영증강이 적은 이유는 근육 자체가 거의 없었기 때문으로 생각되며, 후기발병군에서는 조영증강은 가자미근에서 가장 많이 관찰되었다.

저자 등은 *MFN2* 유전자 변이가 확인된 축삭형 CMT 환자들을 대상으로 본 연구를 진행하였으며, CMT2A에서 이제까지 잘 알려져 있지 않던 몇 가지 특징을 밝혀냈다. 10세를 기준으로 증상이 심한 조기발병군과 증상이 경한 후기발병군으로 나누었을 때, 조기발병형은 하지의 전 구획을 동시에 침범하는 반면, 후기발병형은 얇은 후면구획을 가장 먼저, 그리고 심하게 침범하였고, 깊은 후면구획의 침범은 가장 경미하였다. 또한, 일반적인 생각과 달리 CMT2A는 비대칭성을 보이는 경우가 많았다. MRI는 환자의 임상 증상을 설명해주는 유용한 도구로 생각되며, 향후 좀 더 많은 연구가 필요하지만 근력 약화가 시작되는 순서를 예측할 수 있다면 특정 근육에 대한 강화 훈련 및 재활 치료 등을 통하여 장애의 발생 시기를 늦추어 주는 데 응용될 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Shy ME, Lupski JR, Chance PF, Klein CJ, Dyck PJ. Hereditary motor and sensory neuropathies: An overview of clinical, genetic, electrophysiologic, and pathologic features. In: Dyck PJ, Thomas PK. *Peripheral neuropathy*, 4th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders, 2005;1623-1658.
- Reilly MM. Axonal Charcot-Marie-Tooth disease: The fog is slowly lifting! *Neurology* 2005;65:186-187.
- Muglia M, Zappia M, Timmerman V, Valentino P, Gabriele AL, Conforti FL, et al. Clinical and genetic study of a large Charcot-Marie-Tooth type 2A family from southern Italy. *Neurology* 2001; 56:100-103.
- Chen H, Chomyn A, Chan DC. Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction. *J Biol Chem* 2005;280: 26185-26192.
- Honda S, Aihara T, Hontani M, Okubo K, Hirose S. Mutational analysis of action of mitochondrial fusion factor mitofusin-2. *J Cell Sci* 2005;118:3153-3161.
- Santel A, Fuller MT. Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin. *J Cell Sci* 2001;114:867-874.
- Fleckenstein JL, Watumull D, Conner KE, Ezaki M, Greenlee RG Jr, Bryan WW, et al. Denervated human skeletal muscle: MR imaging evaluation. *Radiology* 1993;187:213-218.
- May DA, Disler DG, Jones EA, Balkissoon AA, Manaster BJ. Abnormal signal intensity in skeletal muscle at MR imaging: Patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics* 2000;20:295-315.
- Farber JM, Buckwalter KA. MR imaging in nonneoplastic muscle disorders of the lower extremity. *Radiol Clin North Am* 2002;40: 1013-1031.
- Gallardo E, Garcia A, Combarros O, Berciano J. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: Spectrum of clinical and magnetic resonance imaging features in leg and foot muscles. *Brain* 2006;129:426-437.
- Stilwell G, Kilcoyne RF, Sherman JL. Patterns of muscle atrophy in the lower limbs in patients with Charcot-Marie-Tooth disease as measured by magnetic resonance imaging. *J Foot Ankle Surg* 1995; 34:583-586; discussion 596.
- Price AE, Maisel R, Drennan JC. Computed tomographic analysis of pes cavus. *J Pediatr Orthop* 1993;13:646-653.
- Thompson PD, Hopman PK. Clinical patterns of polyneuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK. *Peripheral neuropathy*, 4th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders, 2005;1137-1162.
- Choi BO, Kim SB, Park KD, Choi KG, Oh J, Suh BC, et al. Clinical and genetic characteristics in patients of Charcot-Marie-Tooth type 2A with mitofusin 2 (*MFN2*) mutations. *J Korean Neurol Assoc* 2006;24:131-140.
- Chung KW, Kim SB, Park KD, Choi KG, Lee JH, Eun HW, et al. Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (*MFN2*) mutations. *Brain* 2006;129: 2103-2118.
- Birouk N, Gouider R, Le Guern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maisonneuve T, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain* 1997;120:813-823.
- Shy ME, Blake J, Krajewski K, Fuerst DR, Laura M, Hahn AF, et al. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology* 2005;64:1209-1214.
- Goutallier D, Postel JM, Bernageau J, Lavau L, Voisin MC. Fatty muscle degeneration in cuff ruptures. Pre- and postoperative evaluation by CT scan. *Clin Orthop Relat Res* 1994;78-83.
- Ha JH, Choi IH, Chung CY, Cho TJ, Jung ST, Lee HS, et al. Distribution of lengths of the normal femur and tibia in Korean children from three to sixteen years of age. *J Korean Med Sci* 2003;18:715-721.
- Dahmane R, Djordjevic S, Simunic B, Valencic V. Spatial fiber type distribution in normal human muscle histochemical and tensiomyographical evaluation. *J Biomech* 2005;38:2451-2459.
- Rubinstein NA, Kelly AM. Development of muscle fiber specialization in the rat hindlimb. *J Cell Biol* 1981;90:128-144.
- Kugelberg E. Adaptive transformation of rat soleus motor units during growth. *J Neurol Sci* 1976;27:269-289.
- Rubinstein NA, Kelly AM. Myogenic and neurogenic contributions to the development of fast and slow twitch muscles in rat. *Dev Biol* 1978;62:473-485.
- Pich S, Bach D, Briones P, Liesa M, Camps M, Testar X, et al. The Charcot-Marie-Tooth type 2A gene product, Mfn2, up-regulates fuel oxidation through expression of oxphos system. *Hum Mol Genet* 2005; 14:1405-1415.
- Murphy WA, Totty WG, Carroll JE. MRI of normal and pathologic skeletal muscle. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:565-574.
- Buchthal F, Behse F. Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders. I. Clinical manifestations as related to biopsy findings, nerve conduction and electromyography. *Brain* 1977;100:41-66.
- Wessig C, Koltzenburg M, Reiners K, Solymosi L, Bendszus M. Muscle magnetic resonance imaging of denervation and reinnervation: correlation with electrophysiology and histology. *Exp Neurol* 2004;185:254-261.